UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 42

NEPHROCALCINOSES INFANTILES ET OXALOSE FAMILIALE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mai 1964

PAR

Mariette CRÉHANGE

Membres du Jury	MM.	R. SOREL	*Président*
		J. LAPORTE	*Assesseurs*
		BARDIER	
		BOULARD	*Suppléant*
		DALOUS	

TOULOUSE
IMPRIMERIE VAUTHIER
2, rue Temponières
1964

C R É H A N G E (Mariette)

NEPHROCALCINOSE INFANTILES
ET OXALOSE FAMILIALE

Thèse de Médecine, Toulouse
N° 42.

1964, in-8° - (78 pages)

Imprimerie Vauthier - Toulouse

C R E H A N G E (Mariette)

NEPHROCALCINOSE INFANTILES
ET OXALOSE FAMILIALE

Thèse de Médecine, Toulouse
N° 42.

1964, in-8° - (78 pages)

Imprimerie Vauthier - Toulouse

C R E H A N G E (Mariette)

NEPHROCALCINOSE INFANTILES
ET OXALOSE FAMILIALE

Thèse de Médecine, Toulouse
N° 42.

1964, in-8° - (78 pages)

Imprimerie Vauthier - Toulouse

C R E H A N G E (Mariette)

NEPHROCALCINOSE INFANTILES
ET OXALOSE FAMILIALE

Thèse de Médecine, Toulouse
N° 42.

1964, in-8° - (78 pages)

Imprimerie Vauthier - Toulouse

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0069

NEPHROCALCINOSES INFANTILES
ET OXALOSE FAMILIALE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 42

NEPHROCALCINOSES INFANTILES ET OXALOSE FAMILIALE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mai 1964

PAR

Mariette CRÉHANGE

Membres du Jury

MM.	R. SOREL	*Président*
	J. LAPORTE	*Assesseurs*
	BARDIER	
	BOULARD	*Suppléant*
	DALOUS	

TOULOUSE
IMPRIMERIE VAUTHIER
2, rue Temponières

1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMA

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR ..... M. BLANC
2e ASSESSEUR ..... M. SOREL

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE, BUGNARD.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. MERIEL
Clinique médicale	GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pat. int.	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	GUILHEM (P.)
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique ..	CALMETTES
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique rhumatologique ...	RUFFIE (R.)
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale	PONTONNIER
Anatomie	N...
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie pathologique ...	FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	ANDRIEU
Chimie biologique	VALDIGUIE
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY (J.)
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Médecine sociale	N...
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale ...	SENDRAIL
Physico-chimie	AUVERGNAT
Physiologie	LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Physique biologique et médicale	N...
Propédeutique médicale ..	LAPORTE (J.)
Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M. COULOUMA
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Biochimie médicale	MM. DOUSTE-BL
Médecine générale	MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie ...	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD
Pathologie chirurgicale ...	LAGROT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie.	MM. PLANEL
Ophtalmologie	DEODATI
Parasitologie	RUFFIE (J.
Physiologie	MONTAST
Physique médicale	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM. BASTIDE
Anatomie Pathologique ...	BOUISSOU
Anesthésiologie	LARENG
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie générale	ENJALBER
»	GEDEON
»	SARRAZIN
»	SOUQUET
Electro-radiologie	PONS
Hématologie	DUCOS
Histologie et embryologie ..	GUILHEM
Maladies infectieuses	ARMENGA
Pathologie expérimentale ..	GLEIZES
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANA
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES

AGREGES

Médecine générale	MM. RIBAUD
»	CALAZEL
»	RASCOL
»	RIBET
»	FICAT
Chirurgie générale	PASQUIE
»	GAUBERT
»	
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GREZES-RU
Neurochirurgie	ESPAGNO
Neurologie et psychiatrie ..	GAYRAL
Obstétrique	ESPAGNO
Ophtalmologie	BEC
Pneumo-phtisiologie	DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM. THOMAS
Pathologie chirurgicale ...	DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie .	Mme DULUCQ-MA
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	MM. BOURBON
Chimie pharmaceutique ...	BLANC
Matière médicale	VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique	STANISLAS
Zoologie	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique	MM. ROQUES
Pharmacie	COUTURIE
Sciences Naturelles	Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	MM. BREUILLAU
Sciences Physiques	PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie	M. BROUSSY (G

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	MM. ROCHE
Secrétaire	BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

le Docteur J. CREHANGE ✻

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE

le Docteur P. A. CREHANGE

A MA MERE

A MA SŒUR

le Docteur F. LUMBROSO

A MA FAMILLE

A MES AMIS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile
et de Puériculture
Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous avez fait le très grand honneur de présider notre jury de thèse.

Vous nous avez témoigné votre bienveillance en nous recevant dans votre service comme externe puis comme élève du Certificat d'Etudes Spéciales de Pédiatrie.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur J. LAPORTE

Professeur de Propédeutique Médicale

Vous nous avez prodigué dès la première année d'études médicales vos conseils de probité et enseigné le respect de l'humain.

Nous vous exprimons notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur BARDIER

Professeur de Clinique Médicale de la Première enfance
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions pour l'enseignement magistral que vous nous dispensez chaque jour dans votre service.

Veuillez accepter ici le témoignage de notre plus grand respect et de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur BOULARD

Professeur à la Faculté

Votre grande bienveillance, l'enseignement que vous dispensez dans votre service, nous ont bien souvent fait regretter de n'avoir pu être votre externe.

Veuillez accepter l'expression de notre très respectueux attachement.

Monsieur le Docteur DALOUS

Chargé de cours à la Faculté

Vos travaux nous ont grandement aidés à l'élaboration de cet ouvrage.

Nous vous exprimons nos remerciements et notre respectueux attachement.

Nous exprimons notre reconnaissance à

MONSIEUR LE DOCTEUR REGNIER

Ancien Chef de Clinique Médicale Infantile

qui nous a guidé dans la réalisation de ce travail.

Nous souhaiterions exercer l'art médical en tous points à son exemple.

La mise en évidence d'une NEPHROCALCINOSE est une éventualité rare en pédiatrie.

Une telle découverte va poser un certain nombre de problèmes parfois difficiles à résoudre.

La base de cette étude repose sur l'observation de trois cas particulièrement intéressants de néphrocalcinose, de par leur survenue familiale et l'existence d'une lésion ophtalmologique associée.

Cette découverte nous a conduits à discuter le rôle d'un trouble du métabolisme de l'acide oxalique dans la genèse de ce syndrôme.

Nous envisagerons tour à tour, le problème général des néphrocalcinoses de l'enfant et leurs diverses étiologies. Nous rapporterons nos observations, puis traiterons de l'oxalose et nous essayerons enfin de classer nos trois observations dans l'une des catégories étiologiques étudiées.

CHAPITRE I[er]

NEPHROCALCINOSES INFANTILES

DEFINITION :

Le terme de Néphrocalcinose fut employé pour la première fois en 1934 par ALBRIGHT pour qualifier les dépôts calcaires diffus dans le parenchyme rénal et sur les tubes collecteurs, chez des malades porteurs d'adénome parathyroïdien.

Par la suite, des lésions semblables furent trouvées au cours d'autres maladies.

Actuellement, la majorité des auteurs s'accordent à réserver la dénomination de N.C. à l'existence de calcifications rénales plus ou moins fines, diffuses, bilatérales, réalisant sur le plan radiologique un semis de taches opaques de dimensions variables au sein du parenchyme rénal.

Ces lésions sont le plus souvent systématisées à la médullaire et à la jonction cortico-médullaire, mais peuvent s'étendre à la corticale.

Une telle définition élimine donc d'emblée certaines calcifications rénales dystrophiques comme on peut en constater dans certaines tumeurs rénales : kystes et tuberculose.

De même, sont écartées les calcifications secondaires à une nécrose ou à un infarctus rénal.

FREQUENCE :

La Néphrocalcinose anatomique est assez fréquente. En effet, chez l'adulte, BECHER la retrouve dans dix pour

cent des autopsies; ANDERSON dans douze pour cent; ALLEN donne un chiffre voisin de cinq pour cent. Chez l'enfant, le chiffre est un peu plus faible, six pour cent d'après ANDERSON.

Quant à la Néphrocalcinose proprement dite, c'est-à-dire pressentie cliniquement et décelée radiologiquement, elle est fort rare et varie selon les statistiques établies pour les adultes entre 3 et 4 pour 1 000.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

La satistique la plus complète est celle de MORTENSEN et BAGGENSTOSS concernant vingt cas :

Macroscopiquement : le rein est normal ou diminué de volume. Parfois on découvre un petit rein scléreux.

A la coupe, le tissu rénal crisse sous le couteau. L'atrophie prédomine sur la médullaire avec souvent un dépôt de calcaire blanchâtre visible à l'œil nu. Les dépôts calcaires peuvent être sur le plan chimique composés soit de phosphates tricalciques soit de carbonates — ou des deux — soit plus rarement d'oxalates de calcium.

HISTOLOGIQUEMENT :

Les dépôts calcaires sont surtout retrouvés au niveau de la membrane basale des tubes collecteurs, dans les cellules épithéliales, puis s'étendent au niveau du tissu interstitiel.

Les tubes sont atrophiés et dilatés, il existe une infiltration lymphocytaire au niveau du tissu interstitiel qui évolue vers une sclérose rapide. L'évolution la plus fréquente se fait, en effet dans le sens d'une néphrite interstitielle chronique avec sclérose vasculaire.

RESUME CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE :

Le mode de début de l'affection est très variable. Souvent, il peut s'agir d'une découverte fortuite lors d'un examen radiologique systématique.

Parfois, la maladie débute apparemment par l'émission de calculs ou par des troubles fonctionnels sous la dépendance de la lithiase rénale.

Tous les modes d'algies rénales peuvent être réalisés, de la simple douleur sourde de la région lombaire jusqu'à la crise de colique néphrétique véritable. On peut encore observer des hématuries isolées ou survenant dans un contexte douloureux.

Parfois, il peut s'agir d'une infection urinaire récidivante réalisant un syndrôme plus ou moins complet de pyélonéphrite.

Plus rarement enfin, la Néphrocalcinose peut ne se révéler qu'à la phase terminale de son évolution par un tableau d'insuffisance rénale plus ou moins prononcé. De toute façon, l'interrogatoire et l'examen clinique, s'ils peuvent permettre de pressentir parfois le diagnostic, sont à eux seuls insuffisants pour l'affirmer.

EXPLORATION RADIOLOGIQUE

On doit obtenir d'excellents clichés sans préparation de la région lombaire qu'il faudra examiner minutieusement avec un éclairage puissant. On peut avec HORTENSEN, classer les altérations radiovisibles en quatre groupes.

a) Dans 60/100 des cas, le parenchyme rénal entier apparaît criblé de petites taches opaques, homogènes, dont la dimension va de celle d'une tête d'épingle à celle d'un grain de mil.

Ces calcifications, prédominent dans les zones pyramidales et peuvent se grouper en amas au niveau des zones sus papillaires semblant coiffer chaque calice.

b) Vingt-cinq fois sur cent, il s'agit au contraire d'un petit nombre d'amas calcaires assez denses ressemblant à des calculs intra-rénaux.

c) Très rarement, la Néphrocalcinose se traduit par une opacité diffuse de toute l'ombre rénale rappelant l'image d'une néphrographie.

d) Quel que soit l'aspect radiologique précédemment rapporté, dans plus de 50 % des cas, à cette néphrocalcinose s'associe une lithiase rénale.

Nous n'envisagerons pas l'évolution clinique ultérieure des Néphrocalcinoses; elle dépend essentiellement de l'étiologie. Rappelons simplement l'extrême fréquence en pathologie infantile d'une complication infectieuse locale aboutissant à une pyélonéphrite interstitielle chronique dont le terme ultime est la déchéance anatomique et fonctionnelle du rein.

Une telle évolution peut continuer à se produire après traitement de son étiologie.

ETIOLOGIE DES NEPHROCALCINOSES

Les causes de néphrocalcinose sont très nombreuses et différentes les unes des autres.

Ce fait rend donc toute classification difficile, schématique et arbitraire.

Certains auteurs préconisent une distinction suivant la nature chimique des concrétions calcaires. Ils distinguent des néphrocalcinoses avec dépôt de carbonates et phosphates de calcium, d'une part, et, d'autre part, des néphrocalcinoses par dépôt d'oxalates.

Ils nous a paru plus valable d'adopter une classification essentiellement clinique comme l'ont pronné de nombreux auteurs, plus particulièrement Lagrue et Milliez.

On peut ainsi différencier deux aspects :

— Néphrocalcinose d'origine dystrophique :

Il s'agit d'une calcification secondaire dans le parenchyme rénal préalablement malade.

— Néphrocalcinose par métastases calciques :

Il existe ici une augmentation du taux de calcium traversant le rein et les précipitations calciques sont favorisées par l'augmentation des ions phosphates ou oxalates et par l'alcalose locale.

I. — NEPHROCALCINOSES D'ORIGINE DYSTROPHIQUE

Elles peuvent reconnaître cinq étiologies différentes.

Glomérulo néphrites :

La néphrocalcinose des glomérulo-néphrites se présente comme un dépôt capsulaire et sous capsulaire avec atteinte des tubes contournés proximaux et localisation surtout corticale.

Cette lésion ne se manifeste habituellement par aucun signe clinique.

Pyélonéphrite chronique :

Elle constitue selon MORTENSEN 15 % des cas de N. C. Les lésions prédominent dans la région médullaire, elles sont faites de calcifications irrégulières souvent volumineuses. Un trouble tubulaire pourrait être à l'origine de la pyélonéphrite et réaliser secondairement la calcinose.

Diabète :

La Néphrocalcinose des diabétiques est une éventualité exceptionnelle en pédiatrie, mais décrite par LUSTED comme compliquant une nécrose papillaire.

N. C. toxique :

Excessivement rare, elle succède aux tubulo-néphrites aiguës surtout mercurielles. Les calcifications sont surtout médullaires (cette étiologie n'est citée ici que pour mémoire).

Malformations rénales :

Certaines malformations rénales peuvent favoriser

des calcifications secondaires. Ceci se voit essentiellement dans le rein éponge qui se caractérise comme on le sait par des dilatations microkystiques de la partie terminale des tubes collecteurs.

II. — NEPHROCALCINOSES PAR METASTASES CALCIQUES

On peut les répartir en trois catégories :

Trouble métabolique calcique.
Perturbation acido-basique.
Troubles métaboliques divers.

A) N. C. PAR TROUBLES MÉTABOLIQUES CALCIQUES

Ce sont les plus fréquentes. Il est classique là encore d'en différencier trois groupes, selon qu'il s'agisse d'un excès d'apport ou d'absorption, de mobilisation ou d'élimination rénale.

1) *Excès d'apport ou d'absorption :*

Il s'agit ici très souvent chez l'enfant d'un excès d'apport en vitamine D.

DEBRÉ rapporte, en 1949, vingt-sept observations personnelles d'hypervitaminose D dont deux furent mortelles. Dans la même étude DEBRÉ signale 254 cas d'hypervitaminose D antérieurement publiés et parmi lesquels on compte 11 décès.

Les signes d'alarme sont constitués par une soif intense avec polyurie, anorexie, asthénie et amaigrissement. La fièvre, la pâleur avec anémie, la fatigabilité et la sommolence, la déshydratation, la céphalée avec crampes et douleurs abdominales; les vomissements et la constipation sont le plus souvent associés.

Chez le nourrisson, l'arrêt de la croissance en taille est un signe très important.

Le diagnostic repose sur une série de recherches.

Du point de vue clinique, le signe majeur est l'hypertension artérielle. L'examen radiographique peut montrer une décalcification squelettique ou des bandes métaphysaires opaques, parfois des calcifications métastatiques en particulier artérielles. La Néphrocalcinose n'est que rarement visible; les calcifications prédominent dans la zone médullaire.

Biologiquement on retrouve de façon constante une hypercalcémie avec hypercalciurie. Parfois s'y associe une hyperphosphorémie.

Du point de vue rénal, il y a disparition du pouvoir concentrateur du rein; le P H urinaire est le plus souvent acide et la chlorémie basse. La protéinurie est inconstante, la leucocyturie avec cylindrurie fréquente.

L'évolution est variable. Si l'intoxication continue, l'insuffisance rénale progresse, la mort peut survenir par intoxication calcique ou urémie ou complication de l'hypertension artérielle : encéphalopathie hypertensive, hémorragie ou ramollissement cérébral. En cas d'arrêt de l'administration de la vitamine D les troubles sont réversibles si l'intoxication est arrêtée suffisamment tôt.

Par contre si l'intoxication a été prolongée et que l'administration de vitamine D est arrêtée à ce stade de l'imprégnation, des lésions graves et définitives peuvent continuer à évoluer au niveau du tissu rénal entraînant soit une néphropathie soit une hypertension artérielle sévère.

L'anatomie pathologique montre une calcinose pulmonaire, myocardique, digestive, vasculaire. Au niveau du rein la précipitation calcaire prédomine dans les cellules de l'épithélium des tubes et sur la basale dans la zone cortico-médullaire.

La notion de gravité de ces hypervitaminoses D nous amène à souligner l'importance d'un traitement antirachitique bien conduit. Il consiste à éviter de donner aux

enfants des doses supérieures à 5 à 10 mg. par an de vitamine D. On peut considérer comme excessive une dose quotidienne de 1 mg. pendant une longue période, ou des doses totales dépassant 30 mg. en quelques semaines.

Ces accidents ont été enregistré avec le Calciférol (D2) mais également avec la vitamine D3 et le Di Hydro Tachys terol (DHT).

2) *Excès de mobilisation du calcium osseux :*

L'excès de mobilisation du calcium osseux entraînant une hypercalciurie avec néphrocalcinose peut se voir dans quatre circonstances :

— *Par hyperparathyroïdie :* C'est la plus fréquente représentant à elle seule 40/100 de l'ensemble des cas connus. Elle s'accompagne le plus souvent d'une lithiase rénale. Le diagnostic est facile lorsqu'il y a des manifestations osseuses de la maladie, il est difficile dans les formes rénales pures, mais les signes biologiques permettent de reconnaître l'hyperparathyroïdie : il existe, en effet, une hypercalcémie, une hypophosphorémie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie.

Mais au stade d'insuffisance rénale, le diagnostic est très difficile car il apparaît une hyperphosphorémie tandis que calciurie et phosphaturie deviennent basses.

Radiologiquement, les granulations sont très fines et siègent avec prédilection dans les zones sus-papillaires. Si le diagnostic est porté précocement, l'ablation de l'adénome parathyroïdien entraîne la régression des troubles rénaux. Sinon, s'installent des lésions de néphrite interstitielle irréversibles.

— *Par décubitus prolongé :* La Néphrocalcinose par décubitus prolongé est plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant. Elle apparaît avec prédilection lors du décubitus prolongé pour fractures, pour tuberculose osseuse, pour poliomyélite et pour toutes les paraplégies. Le temps d'immobilisation minimum pour que survienne

la néphrocalcinose est de six à huit semaines, mais les précipitations peuvent être beaucoup plus précoces s'il y a une raison osseuse locale de mobilisation calcique, s'il existe une infection urinaire.

La Néphrocalcinose est due à l'hypercalciurie par mobilisation du calcium osseux et souvent existe une lithiase rénale associée.

Le traitement consiste à lutter contre la stase urinaire en mobilisant le patient, en assurant une abondante diurèse, en acidifiant les urines, en donnant des antibiotiques luttant contre l'infection urinaire. Le régime doit être pauvre en calcium, l'administration de phosphate de soude empêche l'absorption calcique intestinale.

— *Par affection ostéolytique :* Ce groupe représente une rareté étiologique. La Néphrocalcinose survient au cours d'une carcinomatose osseuse de myélomes multiples, et surtout de sarcoïdoses. Cette Néphrocalcinose peut aussi se voir dans le cadre de la maladie de Besnier, Bœck, Schauman, la diminution du calcium fécal entraînant une hypercalcémie avec hypercalciurie. Le traitement est la cortisone qui, dans ce cas, diminue le calcium urinaire et augmente le calcium fécal.

— *Par catabolisme protidique intense :* S'observe chez l'adulte lors des ostéoporoses d'origine sénile, ménopausique, endocrinienne.

Elle demeure une rareté en pathologie infantile, cependant quelques cas de Néphrocalcinose ont été rapportés au cours d'hypercorticisme, d'hyperthyroïdie, de traitements prolongés par l'ACTH et la cortisone.

3) *Excès d'élimination rénale du calcium :*

De tels troubles se voient au cours de tubulopathies chroniques d'origine congénitale surtout.

— *Acidose rénale hyperchlorémique :* Très fréquente, cette étiologie constitue selon Mortensen 19 % de l'ensemble des cas de Néphrocalcinoses.

L'Acidose rénale hyperchlorémique est congénitale ou acquise.

L'Acidose rénale hyperchlorémique congénitale :

ALBRIGHT décrit, en 1937, les premiers cas de ce groupe. L'acidose tubulaire chronique d'ALBRIGHT se voit surtout chez l'enfant, se révélant entre 1 et 2 ans. La symptomatologie de l'affection associe :

1) Un arrêt ou un retard de croissance;
2) Une soif vive avec polyurie;
3) Une constitution fragile avec fatigabilité très grande;
4) Une hypotonie musculaire;
5) Des vomissements et de la constipation;
6) Un rachitisme typique chez l'enfant.

Chez l'adulte on observe un syndrôme de LOOSER MILKMAN et des crises de coliques néphrétiques.

L'examen radiologique précise le rachitisme ou l'ostéomalacie, l'existence d'une néphrocalcinose médullaire et éventuellement d'une lithiase urinaire.

L'image de la Néphrocalcinose est très nette avec de nombreux petits foyers de calcifications criblant la région des pyramides.

Les examens biologiques montrent dans les urines un PH élevé, une hypercalciurie, des pertes exagérées de potassium et de phosphates et un taux très bas d'ammoniaque. Dans le sang existe une acidose hyperchlorémique et une hypophosphatémie. L'évolution de l'affection est chronique. Le traitement peut avoir un effet spectaculaire sur certains signes, mais lorsqu'on l'arrête, l'évolution reprend avec certitude. Elle peut conduire à des troubles graves dus à l'arrêt de croissance, aux accidents de la lithiase rénale et douleurs de la grande ostéomalacie.

La physiopathologie de cette acidose tubulaire a été clairement étudiée par ALBRIGHT. L'ammoniogénèse rénale

est insuffisante chez ces malades, il y a un défaut de l'acidogénèse rénale associée à une absence d'élévation de l'ammoniurie.

Le traitement est remarquablement actif. Il est facile d'obtenir la réparation du rachitisme et de l'hypophosphatémie par l'administration de très fortes doses de Vitamines D. Mais les autres symptômes ne sont pas influencés et le rachitisme lui-même récidive dès l'interruption du traitement.

Le véritable traitement spécifique est l'administration quotidienne et ininterrompue d'alcalins sous forme de 2 à 4 gr. de bicarbonate de sodium ou de solution citratée. On combine ce traitement par les alcalins à un régime pauvre en chlorure. Les résultats sur les anomalies squelettiques, la soif, l'appétit, la croissance sont excellents, mais la Néphrocalcinose n'est qu'à peine influencée. Le traitement ne doit jamais être interrompu sous peine de récidive.

L'Acidose rénale hyperchlorémique acquise :

Ces formes sont secondaires à des malformations des voies urinaires avec infection urinaire chronique, mais elles peuvent aussi apparaître au cours de certaines intoxications par les sulfamides et surtout par l'acétazolamide, entraînant une néphrocalcinose par inhibition de la carbo-anhydrase.

Cliniquement et biologiquement, le syndrôme des formes acquises est identique à celui des formes congénitales. La pathogénie de cette N.C. par acidose hyperchlorémique tient à l'altération de la fonction de régulation acido-basique du tube distal. Il y a absence congénitale ou destruction de la carbo-anhydrase, enzyme indispensable pour la sécrétion des ions H par le tube distal.

Le traitement de cette forme de N.C. consiste en l'administration d'alcalins. L'acidose est ainsi corrigée, la fuite urinaire de calcium et de potassium diminuée, la

progression de la N.C. arrêtée. WILANSKY a même observé une régression des signes radiologiques.

Soulignons que dans cette forme d'acidose hyperchlorémique l'administration de vitamine D est formellement contre-indiquée car elle accroît l'excrétion de calcium et de phosphates.

N. C. par Hypercalciurie essentielle :

Individualisée par ALBRIGHT, en 1942, cette N. C. survient en dehors de toute cause rénale ou extra-rénale connue et s'accompagne souvent de lithiase.

Il n'y a pas d'acidose tubulaire, pas d'hypercalcémie, pas d'affections osseuses avec libération calcique. Il semble s'agir d'un trouble isolé de l'élimination rénale du calcium. Il est possible cependant que certaines hypercalciuries d'apparence primitive soient en fait liées à une acidose hyperchlorémique latente.

4) *Autres troubles du métabolisme calcique :*

— N.C. par hypercalcémie idiopathique du nourrisson

Décrite par LIGHTWOOD en 1952 et dans la même année par FANCORIE ce syndrôme survient à partir de l'âge de quatre mois. Il se traduit par la soif, la polyurie, l'anorexie, les vomissements l'instabilité thermique, l'arrêt de croissance et l'hypotonie musculaire. Souvent on trouve asociée une ostéosclérose avec craniosténose, une hypertension artérielle, une arriération mentale, un souffle systolique attribué à l'athérome. Tous les tableaux cliniques de gravité variable peuvent se voir.

Les lésions de Néphrocalcinose prédominent dans la zone pyramidale et à la jonction cortico-médullaire.

Biologiquement, il existe une hypercalcémie considérable avec une réserve alcaline, un chlore, un phosphore et des phosphatases normaux.

Souvent, il y a une hypercholestérolémie et une augmentation des alpha2-globulines.

Le mécanisme étiologique de cette Néphropathie est mal élucidé. Il est possible que l'absorption de doses normales de vitamines D chez des nourrissons congénitalement hypersensibles à cette vitamine, soit à l'origine de cette affection. La prescription sur le plan national de lait systématiquement enrichi en vitamine D expliquerait la fréquence relative de cette néphropathie en Grande-Bretagne.

Une deuxième hypothèse a été avancée selon laquelle il s'agirait d'une perturbation dans la maturation de la fonction tubulaire d'acidogénèse, qui chez certains nourrissons se ferait en retard, ou d'un vice de maturation de l'équilibre glomerulo-tubulaire au niveau de certains néphrons.

Le traitement consiste en l'association de solution citratée administrée à la dose de 10 à 15 cm3, 4 fois par jour et à diminuer l'apport de Chlore sous la forme d'un régime pauvre en Na Cl.

L'évolution sous traitement est très favorable. L'état général s'améliore rapidement, les signes cliniques disparaissent. Cette thérapeutique symptomatologique permet d'attendre la guérison spontanée de la maladie.

— *N. C. par aphosphatasie congénitale.*

Représente une éventualité exceptionnelle en pathologie. La Néphrocalcinose s'accompagne d'un rachitisme tardif, vitamino-résistant et d'une insuffisance rénale; calcémie et phosphorémie sont élevées, mais il n'y a pas trace de phosphatases alcalines. Cette affection est héréditaire. La corticothérapie semble avoir permis des rémissions. Il importe de différencier l'aphosphatasie congénitale du rachitisme hypophosphatémique vitamino-résistant familial dans lequel la phosphatémie est toujours très abaissée entre 10 et 30 mg/litre mais dans laquelle la phosphatasémie alcaline est presque toujours élevée à des taux de 12 à 25 unités Bodansky redevenant normale vers 16 à 20 ans.

B. — N. C. PAR PERTURBATIONS ACIDO-BASIQUES

Elles sont plus rares et dans tous les cas l'alcalinité urinaire est à l'origine de la précipitation des sels calciques dans les tubes rénaux.

1. — *N. C. par affections digestives.*

(*par sténose du pylore*). — Les vomissements répétés entraînent une alcalose, l'oligurie liée à la déshydratation favorise encore la précipitation des sels calciques. Une telle néphrocalcinose peut se constituer en quelques jours.

(*par affections intestinales*). — Dans les occlusions intestinales, les gastro-entérites de l'enfance, la Néphrocalcinose est d'ordinaire une découverte d'autopsie.

Biologiquement, le syndrôme humoral est caractérisé par une alcalose métabolique avec élévation de la réserve alcaline et hypochlorémie. Les urines sont paradoxalement acides, l'organisme luttant contre la déperdition des bases fixes et contre l'hyponatrémie. La pathogénie de cette N. C. semble relever d'une alcalinité des cellules tubulaires qui résulte de l'émission d'urines acides en présence d'une alcalose métabolique. Dans ces cas, les calcifications siègent au niveau du tube contourné et de l'anse de Henlé.

Le traitement consiste en l'administration de chlorure de sodium, en solutions isotoniques ce qui corrige à la fois l'alcalose et l'hypochlorémie.

2) *N. C. par Syndrôme de* BURNETT.

Rarissime dans le cadre de l'enfance puisque cette N. C. résulte de l'administration de quantités importantes de sels alcalins et calciques chez un sujet porteur d'un ulcère du duodénum, donc hyperchlorydrique. Si l'erreur diététique n'est pas arrêtée à temps la N. C. entraîne une insuffisance rénale grave et irréversible.

— *La N. C. par alcalose gazeuse :*

Une alcalose gazeuse par hyperventilation avec baisse de la réserve alcaline et urines alcalines peut provoquer une néphracalcinose.

C. — N. C. PAR TROUBLES MÉTABOLIQUES VARIÉS

Nous envisagerons dans ce groupe :
1° La Cystinose;
2° L'Oxalose.

N. C. par cystinose.

La Cystinose est une affectation héréditaire très probablement transmise comme un caractère mendélien récessif. Les arguments en faveur de cette affirmation sont d'une part la fréquence de la cosanguinité chez les ascendants (1/6e des cas), d'autre part le caractère familial de l'affection (1/3 des cas).

HARRIS et BICKEL ont estimé la fréquence de la maladie dans la population à 1/40 000.

Le plus souvent les premières manifestations cliniques sont précoces survenant entre 4 et 48 mois. Le tableau est fait d'anorexie, de soif intense, arrêt de la croissance pondérale, de vomissements, de constipation et enfin d'épisodes fébriles itératifs et inexpliqués. Après quelques mois d'évolution, les anomalies précédentes s'accentuent et des signes nouveaux apparaissent. L'enfant est triste, irritable ce qui contraste avec un éveil psycho-moteur normal. L'arriération mentale, en effet, n'est notée qu'exceptionnellement.

Cinq signes méritent d'être mis en évidence bien qu'ils soient rarement au complet :

— L'état dystrophique avec nanisme, maigreur, hydratation médiocre;

— Les déformations squelettiques sont fréquentes prenant dans la moitié des cas l'allure d'un rachitisme. Le plus souvent on a la notion que ni l'irradiation ultra-

violette, ni l'administration de vitamine D n'aient modifié ce rachitisme.

— L'instabilité de la courbe thermique variant d'une heure à l'autre de façon inexpliquée;

— L'Hépatomégalie existe dans la moitié des cas, plus rarement associée à une splénomégalie.

— Une photophobie signe tardif et inconstant mais très caractéristique. Ce signe est en rapport avec les dépôts cristallins conjoncto-cornéens.

Biologiquement, un bilan urinaire et sanguin très soigneux doivent être pratiqués.

Dans les urines, l'organo-acidurie est le signe le plus constant. Il existe une hyperamino-acidurie considérable représentant 50 à 80 % des acides organiques urinaires. Celle-ci peut être précisée par une chromatographie sur papier des urines. Les acides aminés dont l'élimination est la plus forte sont la glutamine et l'acide glutamique, la Valine, la Leucine, la Proline et la Lysine. Il faut noter que la cystine est souvent éliminée en quantité inférieure à la normale et c'est une erreur que de vouloir diagnostiquer une cystinose par la recherche de la seule cystine urinaire.

A côté de cet hyperamiro-acidurie toutes les animolies suivantes se rencontrent mais de façon inconstante, voire intermittente : protéinurie, méliturie (glucose, levulose ou lactose) hyperphosphaturie, hypercalciurie, hyperkaliurie.

Dans le sang on note une phosphatémie basse avec une phosphatasémie alcaline élevée. Il existe une acidose métabolique et enfin une protidémie souvent basse. L'amino-acidémie a été trouvée élevée par Bickel, normale par Fanconi.

Des examens radiographiques précisent le degré de rachitisme. Des images de vraies fractures ou de fausses fractures de Looser-Milkman sont fréquentes.

Parfois coexiste une lithiase cystinique. L'examen oculaire à la lampe à fente met en évidence dans la conjonctive et la partie sous épithéliale conjonctive de la cornée, la surcharge cristalline. L'examen histo-chimique des organes réalisé par ponction sternale, ponction biopsie du foie, micro-biopsie conjonctivale ou biopsie ganglionnaire permet de reconnaître les cristaux de cystine.

L'évolution de la cystinose est subaiguë ou chronique. Dans le premier cas la mort survient dans les deux premières années de la vie, soit dans un accès de déshydratation aiguë, soit lors d'une infection intercurrante, soit par collapsus circulatoire. Dans le cas d'évolution chronique une insuffisance rénale va s'installer progressivement entraînant la mort vers 6 à 8 ans.

Les formes symptomatiques de la cystinose sont dominées par l'importance des altérations squelettiques et des anomalies rénales.

La cystinose est une thésaurismose cystinique, on trouve les cristaux intra et extra-cellulaires dont le siège de prédilection est l'histiocyte, les cellules réticulaires des ganglions lymphatiques, du thymus, de la rate, de la sous-muqueuse gastrique et intestinale et du poumon, le cellules de KUPFFER du foie et les cellules conjonctivo-cornéennes. La moëlle osseuse est surchargée de cystine. Dans le rein les cristaux sont localisés dans le mesengium, leur abondance est variable sans rapport avec le degré des lésions rénales.

La pathogénie de la cystinose est inconnue. On oppose deux théories.

Théorie rénale :

Les troubles longtemps localisés au tube proximal, entraîneraient un diabète rénal gluco-phosphato-aminé, et une réabsorption excessive de la cystine, à l'opposé des autres amino-acides.

Théorie métabolique :

La cystinose serait la conséquence d'une maladie métabolique générale amenant un dépôt généralisé de cystine en raison de sa solubilité assez réduite.

Le traitement de la cystinose sera à visée symptomatique associant la prise quotidienne de solution citrique de SHOHL (10 à 40 cc3), l'injection d'acide adénosine phosphorique (3 mg par jour).

En cas de rachitisme, la vitamine D2 et D3 sera donnée à une posologie variant selon la résistance de ce rachitisme. Des doses de 5 mg par semaine ou par mois sont en général nécessaires.

En cas d'instabilité thermique, une injection mensuelle de gamma-globuline sera utile au malade. Cependant si l'amélioration apportée aux malades est loin d'être négligeable, l'action sur la marche évolutive de la néphropathie et de la néphrocalcinose semble nulle.

N. C. par oxalose.

Ce chapitre sera développé ultérieurement.

L'Oxalose est une maladie métabolique familiale se transmettant comme une tare autosomique récessive.

L'oxalose réalise une infiltration par des cristaux d'oxalate de calcium de la plupart des tissus de l'organisme, mais ici le rein est l'organe le plus touché présentant une néphrocalcinose histologique constante.

Une quarantaine de cas d'oxalose ont été publiés dans la littérature médicale ce qui en fait une constatation exceptionnelle.

Du point de vue évolutif, la maladie est d'un pronostic extrêmement sévère, la mort survenant dans les mois ou les années suivant le début clinique de la maladie. Exceptionnellement les survies de plus de 20 ans sont signalées (ARCHER).

En conclusion, la découverte chez un enfant d'une

Néphrocalcinose doit faire évoquer un certain nombre de diagnostics : le plus souvent Hypervitaminose D, hyperparathyroïdie, tubulopathie congénitale ou trouble par erreur métabolique.

La distinction reste cependant la plupart du temps difficile à établir et un examen complet de l'enfant, de sa famille, un interrogatoire soigneux à la recherche d'accidents rénaux chez un ou plusieurs membres de la famille sera toujours nécessaire. Un bilan complet va alors renseigner sur la valeur fonctionnelle rénale. Dans certains cas, ce bilan permet parfois d'incriminer une intoxication.

Des radiographies vont préciser le siège, l'importance de la néphrocalcinose.

L'examen bactériologique des urines permet d'apprécier le degré d'infection urinaire. La technique de ponction-biopsie précise enfin l'aspect anatomique du parenchyme rénal.

Elle peut être réalisée soit par biopsie chirurgicale, soit comme nous l'avons faite par ponction biopsie percutanée.

Mais dans ce dernier cas, l'importance de la N. C. peut être un obstacle à la réussite du prélèvement (nous avons réussi seulement 2 biopsies sur 3).

Chapitre II

OBSERVATIONS

Nous rapporterons les observations de trois enfants hospitalisées dans le Service de Clinique Médicale Infantile de notre Maître, Monsieur le professeur Sorel.

Il s'agit de trois jeunes sœurs, seules enfants d'une même famille dont l'histoire clinique est rigoureusement calquée d'une enfant à l'autre.

Chacune présentait, en effet, une atteinte rénale sévère avec néphrocalcinose massive et insuffisance rénale chronique ainsi qu'une affection ophtalmologique dégénérative et héréditaire.

Dans un premier chapitre, nous détaillerons de façon analytique ces trois cas, puis suivra leur discussion et les conclusions qui en découlent.

PREMIERE OBSERVATION

Rosy L..., née en 1947.

Antécédents héréditaires :

Père : 44 ans - Forgeron. En bonne santé.
Mère : 41 ans - En bonne santé.

Antécédents personnels :

Maladies infectieuse de l'enfance survenant chez une enfant considérée par son entourage comme « fragile ».

Durant les convalescences de ces maladies, l'enfant reçoit des doses mal précisées, mais certainement importantes de Vitamine D2.

En mai 1957, à l'âge de 10 ans ,crise de coliques néphrétiques. Une urographie I.V. montre alors des reins bourrés de concrétions qui épousent leur forme; certaines ont un diamètre voisin de six millimètres.

Le 24-9-59, albuminurie et leucocyturie massive :

Calciurie	100 mg
Phosphaturie	1,01 gr.
Calcémie	78 mg

En 1960. Apparition au mois de Décembre d'un épisode infectieux avec hyperthermie (40°), vomissements, éruption généralisée faisant porter le diagnostic de scarlatine.

Trois mois après, le 2 mars, œdème aigu pulmonaire brutal, Epistaxis répétés.

L'état général critique impose l'hospitalisation.

Hospitalisation le 3 mars 1961.

A l'entrée dans le Service l'enfant est hypotrophique (poids 32 kg, normalement 46 kg - taille 141 cm, normalement 156), pâle, extrêmement fatiguée.

Examen clinique :

Bruit de galop gauche avec frottement péricardique
T. A. 14/9.

Râles crépitants inspiratoires, aux deux bases pulmonaires
Foie, rate : volume normal.

Palper abdominal : gros rein gauche abaissé, mobile et indolore.

Température rectale : 36° 4

Examens biologiques :

a) *Dans le sang :* azotémie 3,50 gr.

V. S. : 130
156

F. N. : Anémie avec 2 500 000 hématies.

Electrolytes :

R. A.	20 volumes
Cl	114 meq
Na	137
K	4
E. T.	320

b) *Dans les urines :*

Protéinurie : 1 gr.

Culot : Leucocyturie abondante : 20 à 30 hématies par champ, pas de cylindres.

Un traitement symptomatique améliore rapidement le pronostic vital tandis que dans des urines claires émises le même jour on recueille deux calculs de petite taille.

EVOLUTION

Examens biologiques

a) *Dans le sang :*

La V. S. reste très accélérée : 90
125

L'urée sanguine reste constamment élevée et voisine de 2,5 G.

Protidémie : 72 mg.

Calcémie : 91 mg.

Phosphorémie : 80 mg.

Electrophorèse : Alpha-globulines augmentées.

b) *Dans les urines :*

Les jours suivants, l'albuminurie varie de 1 gr à 1,50 gr.

Urée urinaire : 7 gr.

Phosphatases : 5 Unités Bodansky.

Examens radiologiques :

Le 4 mars émission de nouveaux calculs de petite dimension parmi 900 cc d'urines claires.

Le 5 mars radiographie lombaire : spectaculaire image de

néphrocalcinose avec empilement de calculs dans l'uretère pelvien.

Le 8 mars, deuxième radiographie lombaire : disparition de la plupart des concrétions empilées dans les uretères.

Le 20 mars, troisième cliché : nouvelles opacités rénales radiovisibles prouvant qu'il s'agit d'un mécanisme rapide de formation et d'élimination de calculs rénaux.

Le 24 mars, l'enfant quitte le Service hospitalier.

L'anémie a été réparée par des transfusions sanguines (3 750 000 hématies).

L'acidose réduite (R. A. : 47 Volumes) par des perfusions de Sérum hypertonique et bicarbonaté.

L'urémie est stoppée mais non réduite (2,35 gr).

Le culot urinaire en dépit de traitements anti-infectieux généraux et urinaires, renferme des leucocytes en nombre massif, l'albuminerie est à 2,50 gr p. mille.

L'importance des calcifications rénales interdit toute possibilité de ponction biopsie de cet organe.

Les calculs urinaires émis sont analysés par le Laboratoire de Minéralogie de la Faculté de Sciences (Professeur Orliac).

Un diagramme de rayons X montre que le produit examiné est constitué d'Oxalate de Calcium monohydraté (Whewellite des Minéralogistes).

Mélangée à cet oxalate, se trouve une très faible quantité d'Hydroxyapatite (Phosphate de Calcium).

La recherche de cristaux d'oxalate de calcium dans un fragment de moëlle prélevé par ponction sternale est négative dans l'échantillon examiné.

En conclusion : Il s'agit d'une poussée d'insuffisance rénale aiguë, survenant chez une enfant de 14 ans atteinte de néphrocalcinose massive, bilatérale et lithogène.

PRINCIPAUX COMPOSANTS MINERAUX RECONNUS DANS LES CALCULS URINAIRES PAR TECHNIQUE CRISTALLOGRAPHIQUE :

COMPOSANTS	NOM MINERALOGIQUE
Oxalate de calcium monohydraté	Whewellite
Oxalate de calcium dihydraté	Weddelite
Magnésium Ammonium phosphaté	Sturvite
Phosphate de Calcium	Apatite
Phosphate acide de calcium	Brushite
Acide urique	
Cystine	
Urates	

Radio N° 1 : Rosy.

Cliché sans préparation des régions lombaires. Remarquer l'importance des calculs intra-urétéraux empilés les uns sur les

autres et la persistance d'images de néphrocalcinose au niveau des deux reins, mais retrouvées essentiellement au niveau des pôles supérieurs et inférieurs.

DEUXIEME OBSERVATION

L... Marie-José, née en 1948.

Antécédents collatéraux :

Sœur des cas décrits dans la premième et la troisième observations.

Antécédents personnels :

Nombreuses maladies infectieuses dans l'enfance.

Prescriptions répétées de Vitamine D^2.

En Mars 1956 : Syndrôme abdominal aigu.

Un lavement baryté révèle alors d'énormes calcifications rénales bilatérales épousant la forme des reins. Certaines de ces concrétions ont 7 millimètres de diamètre. Leur situation en amas dans l'intervalle des calices est la preuve de leur siège parenchymateux.

En juin 1959 :

Albuminurie massive.
Culot : abondante pyurie.
Calcium urinaire : 115 mg.
Phosphates urinaires : 1,50 gr.
Calcémie : 96 mg.
Aucun calcul n'a jamais été recueilli.
L'enfant est traitée par du Mandelate de Calcium.

Histoire de la Maladie :

Hospitalisée pour bilan rénal le 16 mars 1961 en raison de ses antécédents personnels et collatéraux.

Hypotrophie staturo pondérale nette. A 13 ans : taille 1,39 cm. (normalement 151 cm). Poids 32,500 kg (normal : 40 kg).

Examen clinique :

Aucune anomalie somatique décelable.

Examens biologiques :

a) Sanguin :

Urée	0,40 gr.
Calcium	104 mg.
Phosphore	41

b) Urinaire :

P H	7
Albumine	1 gr.
Compte d'Addis	nombreux leucocytes. Hématies incomptables.
Urée	7,50 gr.
Phosphates	0,90/24 h.
	0,45 gr. p. mille.
Na	105
K	57
Phosphatases	43,2 U.B.
Clearance à la créatinine endogène	53cc/minute
Acide Oxalique	14 mg/L

Examens radiologiques :

Sans préparation : Néphrocalcinose avec urolithiases bilatérales.

Pyélographie : Arbre urinaire normal.

La vessie visualisée au passage, est recouverte de nappes de pus.

Ponction Biopsie Rénale :

Rein droit : L'examen anatomo-pathologique du fragment prélevé indique des lésions de néphrite interstitielle avec infiltration lympho-histiocytaires. Les tubes sont ectasiés ou atrophiques.

Dans les débris hématiques qui accompagnent les fragments parenchymateux se trouvent des substances cristallines.

L'étude en microscopie électronique permet de retrouver et de préciser les lésions histologiques, mais surtout de découvrir des cristaux en forme d'aiguilles, isolés ou agglomérés en paquets.

Ces cristaux sont plus nombreux dans les lumières tubulaires au sein d'une matière apparemment amorphe.

L'enfant quitte le service le 24 mars 1961 avant que l'on ne puisse entreprendre de nouvelles investigations.

En conclusion : Il s'agit d'une néphrite interstitielle ascendante, découverte à l'occasion d'examens systématiques chez une fille de 13 ans atteinte de Néphrocalcinose massive, bilatérale, non lithogène.

Marie-José L...

Cliché sans préparation de la région lombaire. Noter l'extraordinaire importance des images de néphrocalcinose mais qui semblent surtout donner des concrétions très volumineuses prédominant dans les voies excrétrices supérieures.

TROISIEME OBSERVATION

L... Danielle, née en 1950.

Antécédents collatéraux :

Sœur cadette des deux précédentes.

Antécédents personnels :

Maladies infectieuses de l'enfance.

Reçoit alors d'abondantes quantités de Vitamines D.

Aucun incident ni abdominal ni rénal ne s'est jamais produit.

En juin 1959 : Bilan Phospho-calcique :

Calcémie : 100 mg.

Calciurie : 135 mg/L.

Phosphaturie : 1,80 gr.

Hospitalisée le 26 Mars 1961 :

En raison de la N. C. découverte chez ses deux sœurs.

Examen clinique :

Hypotrophie nette, à 11 ans et demi :

Taille : 133 cm. (normale : 140,5).

Poids : 26,5 kg (normal : 33 kg.).

L'examen somatique, neurologique et osseux ne montre aucune anomalie.

Examens Biologiques :

a) Sanguin :

Urée	0,45
Cl	116 meq.
Na	136 meq.
K	4
Ca	106 mg.
P	40 mg.
R. A.	49 Volumes.

b) Urinaire :

P H	6,25
Albuminurie	0,45 gr.
Urée	6,25 gr.
Electrolytes :	
Na	92 meq.
K	41

Culot : abondante quantité de leucocytes.

Clearance à la créatinine endogène : 25 cc/minute.

Acide Oxalique urinaire : 31 mg.

Examens radiographiques :

Radio lombaire sans préparation : Néphrocalcinose faite de concrétions dans tout le parenchyme rénal.

Les voies urinaires examinées par pyélographie ascendante sont normales.

Ponction Biopsie Rénale :

Le fragment de rein prélevé est le siège d'une néphrite interstitielle avec atteinte glomérulaire secondaire (glomérules en pain à cacheter et glomérules à capsule épaissie avec un floculus partiellement hyalinisé).

L'examen en microscopie électronique retrouve ici aussi des lésions histologiques et visualise des cristaux plus nombreux dans les lumières tubulaires.

En conclusion : Ici aussi il s'agit d'une néphrite interstitielle avec atteinte glomérulaire importante chez une enfant de 11 ans atteinte d'une néphrocalcinose massive, bilatérale, non lithogène.

Danielle L...

Pyelographie ascendante bilatérale mettant en évidence l'aspect sensiblement normal des bassinnets et calices et la situation des images de néphrocalcinose par rapport aux voies excrétrices.

EXAMEN DES PARENTS

L'aspect indiscutablement familial des lésions rénales retrouvées chez les trois sœurs incitait à pratiquer un certain nombre d'examens parmi la famille de ces enfants.

Les parents seuls ont pu être examinés et aucune Néphrocalcinose n'a été mise en évidence ni chez le père ni chez la mère. L'excrétion urinaire d'Acide Oxalique recherchée lors d'un examen seulement était de 18 mg pour le père, 26 mg pour la mère (taux normal inférieur à 50 mg).

Des difficultés d'ordre familial nous interdiront de compléter les lacunes de l'exploration métabolique.

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

L'examen ophtalmologique systématique mit en évidence une lésion dégénérative et hérédo-familiale commune aux trois enfants.

Ici encore, les lésions sont si rigoureusement identiques dans les trois cas, qu'une description globale de celles-ci, précèdera leur étude analytique.

Il s'agit, d'une « Dégénérescence Maculaire Juvénile » atteignant les deux yeux.

a) L'acuité visuelle est réduite variant de 3 à 6/10 non améliorable. La diminution a été lentement progressive;

b) On note une dyschromatopsie pour le rouge et le vert;

c) Une nyctalopie relative;

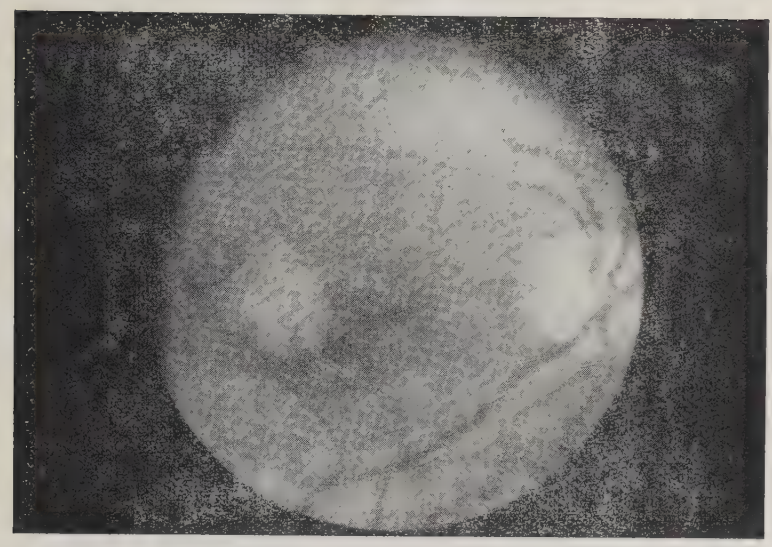
d) L'examen ophtalmoscopique montre une lésion maculaire contrastant avec une papille et une rétine périphérique pratiquement normales.

ETUDE ANALYTIQUE

Enfant L... Rosy : *Œil droit :* La région maculaire est très bien limitée, elle apparaît rouge, surélevée, granuleuse infiltrée. On note des pigments jaunâtres et à la partie inférieure une plaque déjà atrophique.

Enfant L... Marie-José : *Œil droit :* Même limitation de la région maculaire, les pigments jaunâtres et grisâtres périphériques sont nombreux.

La partie centrale est en voie d'atrophie.



Fond d'œil : Marie -José L...
Région maculaire très bien limitée, rouge, surélevée, granuleuse et infiltrée. Nombreux pigments jaunâtres et grisâtres périphériques. La partie centrale est en voie d'atrophie.

Enfant L... Danielle : *Œil gauche :* Aspect œdémateux grisâtre saupoudré de nombreux pigments jaunes clairs et bruns réalisant un aspect « poivre et sel ». Il s'agit là d'un stade moins avancé de la dégénérescence, aspect que l'on retrouve d'ailleurs dans chacun des autres fonds d'œil.

Ces lésions évoquent une dégénérescence essentielle de la région maculaire et permettent de porter le diagnostic de « Maladie de Stargard ».

Cette affection hérédo-familiale est parfois isolée et parfois associée à des lésions du système nerveux central ou à des malformations rénales. La dégénérescence apparaît sur des tissus qui furent à un moment normaux et complètement constitués. Il s'agit d'une dyslipoïdose à base de phospholipides envahissant les cellules ganglionnaires.

L'évolution de la maladie de Stardgard est en général très lente, aboutissant à une atrophie qui se traduit cliniquement par un scotome central absolu.

La coïncidence d'une néphrocalcinose familiale et d'une maladie hérédo-familiale ophtalmologique de Stargard n'a jamais été antérieurement rapportée.

Nous avons eu l'occasion d'avoir quelques précisions concernant l'état de santé actuel de ces trois malades; elles continuent à mener une vie normale, mais toutes trois présentent des signes d'insuffisance rénale progressive.

Le pronostic doit donc être très réservé à longue échéance.

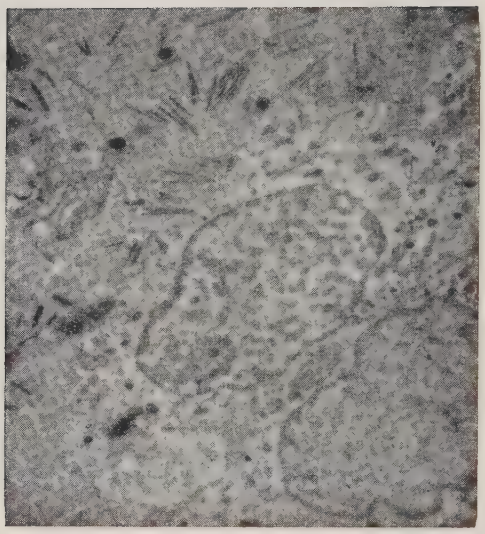
Ces trois cas de N.C. peuvent-ils être intégrés dans le cadre de l'Oxalose? Quel est le rôle des doses excessives et prolongées de Vitamine D dans le déclenchement de ces troubles? Quelle est aussi la place de la N. C. dans la dégénérescence maculaire juvénile ?

L'ensemble de ces interrogations appellent certains commentaires et tout d'abord il convient de préciser ce qu'est une oxalose en nous aidant des principaux cas antérieurement publiés.

Portion de tube rénal. On distingue deux cellules tubulaires; la lumière est encombrée par une substance parsemée de débrits nucléaires et cellulaires et de cristaux en aiguille (× 2.600)

Noter que la lumière tubulaire au centre et à un grandissement plus important des images semblables à celles de la microphoto n° 1 (× 8.700)

Section transversale de tube rénal. Ici encore on retrouve de nombreuses images de cristaux (× 3.600)



Remarquer à un grandissement plus important, l'envahissement progressif des cellules tubulaires par une substances amorphe avec nombreuses images de cristaux en forme d'aiguille (× 5700).

L'OXALOSE RENALE

Nous retracerons tout d'abord l'historique de cette maladie. Puis suivra une étude quant à son mécanisme biochimique.

Enfin, un tableau regroupera les 40 principaux cas publiés jusqu'à ce jour dans la littérature médicale.

Lepoutre rapporte en 1925 le premier cas connu d'Oxalose devant la Société Française d'Urologie : Un enfant de 4 ans subit une biopsie rénale au cours d'une intervention pour calculs urétéraux et pyéliques multiples et bilatéraux. Le fragment de rein examiné est truffé de concrétions cristallines d'Oxalate de calcium.

Loeper consacre dès 1933 une étude à l'Oxalémie humaine et à ses origines.

En 1942, Guillaumin prononce le terme de « Diathèse Oxalique » et recherche son étiologie en clinique humaine.

Vischer en 1947 découvre des dépôts massifs de cristaux d'oxalate de calcium dans le parenchyme rénal d'un garçon de 10 ans mort dans un tableau d'insuffisance rénale.

En 1950, Davis rapporte la première observation complète d'Oxalose, soulignant la coexistence de lithiase oxalique et de Néphrocalcinose chez un enfant de 3 ans et demi.

Les auteurs américains, en particulier Aponte et Fetter en 1954, apportent de nouveaux éléments en affirmant la dominante familiale de l'affection et en attirant l'attention des pédiatres sur le terme d'Oxalose « infantile ». Le début clinique de cette maladie survenant, en effet, très généralement dans l'enfance,

En 1957, NIEMAN et ses collaborateurs publient la deuxième observation française de cette maladie et à la même époque DE TONI décrit un cas associant un nanisme rénal, une Néphrocalcinose et une malformation rénale.

Peu après, SIMKO rapporte une nouvelle observation, tandis qu'EDWARDS précise les caractères anatomo-cliniques et biologiques de l'Oxalose familiale essentielle.

A partir de 1958, les différents auteurs et en particulier ROYER, SLAMA, CROSNIER, LEGRAIN, rapportent de nouveaux cas d'oxalose élevant à quarante le nombre de cas actuellement connus.

METABOLISME BIOCHIMIQUE DE L'ACIDE OXALIQUE

L'étude du métabolisme de l'acide oxalique chez les malades atteints d'oxalose n'a jamais pu être réalisée de façon satisfaisante. La raison principale en est que le diagnostic d'oxalose était, jusqu'à présent, exceptionnellement évoqué du vivant du malade; en outre, les difficultés techniques que rencontre un dosage exact des oxalates dans les urines et à fortiori dans le sang, impliquent toujours une certaine retenue dans l'interprétation des résultats proposés.

Quant au métabolisme de l'acide oxalique chez un sujet normal son mécanisme est à peine mieux connu et bien des points restent encore à préciser.

Métabolisme normal de l'acide oxalique :

L'A. O. (CooH - CooH) n'est pas un métabolite intermédiaire. Il s'agit, sans doute, d'un produit terminal du métabolisme, mais son mode de formation n'est pas connu.

Combiné au calcium, l'acide oxalique se transforme en oxalate de calcium toxique pour les tissus. La manifestation la plus banale en est la lithiase oxalique qui, pour

la majorité des auteurs, représente 70 % des lithiases rénales.

Le taux d'oxalate contenu dans l'organisme dépend de deux mécanismes :

1) De l'apport exogène d'oxalates préformés;
2) Du pouvoir de synthèse que possède l'individu.

Apport exogène d'oxalates :

Les aliments dits oxalophores renferment de l'acide oxalique préformé sous forme d'oxalate de calcium, de potassium et de sodium (en particulier dans le thé, cacao, chocolat, oseille, épinards, rhubarbe).

Ainsi certaines lithiases oxaliques survenues en Europe après la première guerre mondiale, furent attribuées à l'ingestion répétée de légumes oxalophores.

Cependant des travaux récents viennent à l'encontre de cette téhorie, minimisant le rôle de cet apport exogène. En effet, l'administration de larges quantités d'oxalate de Sodium chez un sujet normal provoque une excrétion accrue des oxalates urinaires et cette élimination est proportionnelle à la dose ingérée. Par ailleurs des nourrissons recevant une alimentation strictement lactée ont présenté des lithiases oxaliques.

A côté de cet apport alimentaire, certains auteurs attribuent à des parasites et bactéries intestinaux le pouvoir d'élaborer de l'acide oxalique, soit que ces organismes libèrent une toxine diminuant l'oxalolyse du porteur, soit qu'il s'agisse d'un processus de fermentation accru des glucides intestinaux à partir desquels l'A.O. sera formé.

Apport endogène d'acide oxalique :

Un organisme privé de tout apport oxalique continue néanmoins à excréter par voie urinaire des oxalates.

Les premiers travaux effectués pour élucider ce point ont mis en évidence le rôle joué par les glucides.

Plus récemment, il a été avancé que les lipides et certaines protéines peuvent aussi servir à la production d'A. O.

Rôle des glucides :

L'ingestion de glucose augmente la glycémie, mais élève aussi et de façon parallèle le taux sanguin d'oxalate.

Certains hépatiques présentant une hyperglycémie ont aussi une hyperoxalémie.

Le processus métabolique aboutissant aux oxalates à partir du glucose est inconnu. Pourtant l'existence de ce mécanisme a été prouvé sur le cobaye : du glucose marqué par ^{14}C est retrouvé dans les urines sous forme d'oxalate ^{14}C.

Il est possible que le glucose — Pyruvate — Acétaldéhyde — Acide glycolique — Acide glyoxylique — Acide Oxalique. Mais les acides glycoliques et glyoxyliques donnés à l'animal n'influencent pas l'excrétion urinaire d'oxalates.

Par contre l'acide oxaloacétique et oxalosuccinique sont, chacun, capables de donner naissance à de l'A.O. Mais l'importance de cette réaction reste à déterminer. Le rôle des glucides dans la génèse de l'A.O. reste donc obscur. Il est possible qu'il s'agisse d'une dégradation anaérobie, type fermentation alcoolique, passant donc par les stades pyruvique et acétaldéhyde. Mais il pourrait aussi être question d'une biosynthèse aérobie, au cours du cycle tricarboxylique de KREBS, par l'intermédiaire des acides oxaloacétique et oxalosuccinique.

Rôle des protéines dans la synthèse de l'A.O. :

Certains acides aminés peuvent servir de précurseurs aux oxalates.

Des animaux privés d'apport protidiques ont présenté une excrétion oxalique très diminuée.

Les travaux récents semblent apporter la preuve que

le trouble métabolique appartient à un aminoacide : le Glycocolle.

De la Glycine marquée ^{14}C et ^{13}C est retrouvée sous forme d'oxalate marqué chez des sujets normaux et hyperoxaluriques.

On sait que le glycocolle est normalement métabolisé par désamination oxydative sous l'influence d'une glycocolle oxydase ou déshydrogénase, en acide glyoxylique. L'oxydation de celui-ci conduit à l'acide formique par l'intermédiaire de l'acide oxalique.

Le trouble pourrait donc provenir d'un blocage ou d'une déviation métabolique au stade oxalique, vraisemblablement par un défaut ou une carence enzymatique.

Diverses expériences plaident en faveur de ce mécanisme. L'ingestion quotidienne de 20 grammes de Benzoate de Soude diminue l'oxalurie chez les sujets hyperoxaluriques. Il faut admettre que le Benzoate de Soude lié par conjugaison à la Glycine forme de l'acide hippurique diminuant ainsi le « pool » de Glycine.

A côté de la Glycine, la purine et la pyrimidine serviraient à élaborer des oxalates.

Plus important semble être le rôle joué par l'acide ascorbique dans la formation des oxalates.

Bien que des expériences réalisées sur l'animal prouvent que les atomes de carbone 1 et 2 de l'acide ascorbique participent à la formation d'oxalates, le mécanisme spécifique mis en action, n'apparaît pas nettement. L'intervention de l'A. ascorbique en tant que précurseur de l'A.O. pose un double problème :

— Agit-il par l'intermédiaire des hexoses puisqu'il peut éventuellement être converti en ces sucres ?

— Agit-il au contraire — et c'est plus probable — par lui-même, au cours de sa dégradation ? Celle-ci s'effectue à partir de l'acide déhydroascorbique par l'intermédiaire de l'acide L dicetogulonique vers l'acide oxalique, ou vers

le L. Xylose ou l'Acide L Lyxonique après décarboxylation.

L'importance de cette voie métabolique est mal connue. Chez l'homme on sait cependant que l'ingestion d'acide ascorbique si elle dépasse 4 grammes par jour accroît sensiblement l'oxalurie.

Formation d'A. O. à partir des lipides :

Longtemps considérés comme incapables de donner naissance à des oxalates.

Des théories récentes leur accordent un rôle non négligeable.

Il est possible que leur intervention s'effectue par l'intermédiaire des éléments du cycle tricarboxylique puisque l'on sait que la première oxydation des acides gras conduit à des molécules d'acétyl Coenzyme A intégrées rapidement au cycle de KREBS.

En résumé, en plus de l'apport alimentaire, l'A .O. peut être produit dans l'organisme au dépens des glucides, des lipides, et de certains protides en particulier de l'acide ascorbique.

Il semble qu'une telle élaboration ait lieu dans les cellules hépatiques et rénales.

Destinée de l'Acide Oxalique :

Une partie de l'A. O. est fixée dans les tissus. Son rôle physiologique est inconnu. Une autre partie est détruite par transformation en acide carbonique. La fraction restante est éliminée dans les urines et accessoirement par l'intestin et les poumons.

METABOLISME PATHOLOGIQUE DE L'A. O.

A) *Méthodes de dosage :*

Le taux d'A. O. urinaire et sanguin est difficile à apprécier. En effet, l'A. O. est chimiquement très instable et se dégrade rapidement.

En contre-partie, il peut naître spontanément au dépens des glucides et protides des liquides organiques.

— *L'Oxalémie :* Aurait un taux normal voisin de 5 mg litre. Des taux de 8 et 9 mg sont parfois signalés dans l'oxalose, mais cette augmentation est inconstante. En fait, le nombre minime de dosages effectués interdit toute conclusion.

— *L'Oxalurie :* La méthode simple mise au point par J.-L. et A. PERRET paraît être actuellement la plus précise, sa sensibilité étant de 1/500 de mg.

Le dosage comporte quatre temps :

Défécation de l'urine.

Précipitation de l'A. O. sous forme d'oxalate de calcium.

Isolement du précipité.

Titrage colorimétrique par application de la réaction de PAGET et BERGE à l'A. O. transformé en acide glioxylique.

Par cette méthode, le chiffre moyen normal d'oxalurie est de 25 mg par vingt-quatre heures. Et ceci correspond bien aux taux obtenus par l'ensemble des auteurs :

30 mg pour MAC INTOSCH et READ.

23 mg pour HERCKEL et KOCH.

31 mg pour DEMPSEY.

B) *Variations dans la lithiase oxalique :*

Dans un groupe de 76 sujets, tous lithiasiques, la moyenne globale de l'excrétion d'A. O. est de 34,9 mg par vingt-quatre heures.

L'étude analytique de ces 76 sujets se répartissant ainsi :

NATURE DU CALCUL.	NOMBRE DE SUJETS	TAUX en mg/24 H.
Lithiase d'oxalate de Calcium ou oxalique mixte	37	35,7
Lithiase Urique pure	7	26
Lithiase Calcique pure (Phosphates ou Carbonates)	5	26,2
Lithiase sans analyse chimique du calcul dont :		
Lithiase banale	24	39,8
Lithiase coralliforme	3	45,6
	27	40

La lithiase oxalique paraît donc concorder avec une hyperoxalurie assez nette. Dès lors, se pose le problème des hyperoxaluries transitoires lithogènes sans aucun doute, par opposition aux hyperoxaluries permanentes, métaboliques, type oxalose.

C) *Hyperoxalurie transitoire* (de la lithiase) :

SENGBUSCH et TIMERMANN ont démontré qu'une concrétion peut se former en quelques heures. L'hyperoxalurie transitoire dès lors apparaît comme lithogène.

Avec MUGLER, nous distinguerons trois formes bien définies d'oxalurie transitoire :

1) Origine alimentaire;

2) Au cours du Syndrome entero-oxalurique de LOEPER;

3) Oxalurie accompagnant une poussée d'excrétion urique ou alternant avec elle au cours du syndrôme oxalo-urique.

Hypéroxalurie transitoire alimentaire :

Celle-ci a été démontrée depuis longtemps par HERCKEL et KOCH (1936), BARRET (1947 et DEMPSEY (1960).

MUGLER, en 1962, apporte la preuve que l'ingestion d'asperges augmente du simple au double l'oxalurie.

L'Hyperoxalurie du syndrôme oxalo-urique :

Se manifeste par une hyperuricémie et une hyperoxalémie concomittante. Cliniquement, on observe des manifestations de rhumatisme ou de goutte, des coliques néphrétiques ou des lithiases oxaliques.

Biologiquement, on assiste à des poussées d'oxalurie en même temps que d'uricurie.

D) *Hyperoxalurie permanente* (de l'oxalose) :

L'hyperoxalurie est ici déterminée par un trouble métabolique provoquant l'oxalose.

Des cristaux d'acide oxalique envahissent la plupart des viscères de l'organisme et en particulier le rein de façon constante.

Après quelques mois ou plusieurs années d'évolution, la mort survient par néphropathie avec cristallisation interstitielle et tubulaire de cristaux d'oxalate de calcium.

L'oxalose étant surtout liée à une hyperproduction endogène d'acide oxalique, l'envahissement de l'organisme pourrait ne se produire qu'en cas de néphropathie.

Par contre, *l'hyperoxalurie STABLE, PERMANENTE,* pourrait bien être le meilleur signe car traduisant l'erreur métabolique.

Au-dessus de 50 mg par vingt-quatre heures, une oxalurie *permanente* doit faire penser à l'oxalose.

Au cours d'oxaloses confirmées on relève les chiffres suivants :

AUTEURS	OXALURIE en mg par 24 Heures	
ARCHER	110 - 265	Fillette de 1 1ans
NEWS et BLACK	137	Enfant de 2 ans
GODWIN	200	Adulte
LAGRUE	160	Garçon de 1 6ans
ARCHER	290	Homme de 22 ans lithiasique depuis l'âge de 1 an

Ainsi il apparaît que l'hyperoxalurie joue un rôle de tout premier plan dans la génèse de lithiase oxalique simple et l'hyper-oxalurie constante et élevée dans celle de l'oxalose.

L'hyperoxalurie s'accompagne parfois d'hypercalciurie et c'est là la circonstance optima pour la formation de calculs oxaliques.

L'acide oxalique irrite les tissus et présente une néphrotoxicité indiscutable. Le rein est toujours l'organe le plus touché, sa néphrocalcinose histologique est constante.

Des cristaux ont cependant été trouvés dans le foie et la rate (Burke, Chou, Lund), dans le thymus et le corps thyroïde (Godwinn), dans les méninges (Neustein), dans les parois artérielles (Lund, Burke), dans le myocarde (Edwards, Godwin, Crosnier, Slama, dans le tissu hypophysaire (Chou) et dans la rétine (Godwin).

ETUDE ANALYTIQUE
DES PRINCIPAUX CAS D'OXALOSE PUBLIÉS

AUTEURS	SEXE	Age du début clinique (années)	Evolution Age du décès	Signes cliniques révélateurs	Croissance signes osseux	Lithiase rénale	Néphrocal radiolog.	T. A.	Antécédents familiaux
APONTE 1954	M	10 1/2	16.I.R.	Colique néphrétique	N	Emission de calculs à 12 ans			2 frères dont 1 jumeau
	M	10	13.I.R.	Hématuries. Douleurs lombaires	N	Lithiase uretérale récidivante			Frèr. jumeaux de 1
	M	7	9.I.R.	Douleurs lombaires	N	Lithiase oxalique récidivante	+		Frères de 1 et 2
ARCHER 1958	M	1	22. Vivant mais I.R.	Emission calculs Coliques Néphr.		Lithiase oxalique récidivante		11 15	Néant
	F	4	11. Vivant mais hydro.	Emission calculs Coliques Néphr.		Lithiase oxalique récidivante		13 8	Néant
ARONS 1955	M	5	24.I.R.	?		Lithiase	+	13 8	Néant

BURKE 1955	M	3	12.I.R.	Hématuries	Douleurs osseuses	Lithiase oxalique récidivante	+	13 8	Néant
CHOU 1952	M	2	7.I.R.	Hématuries		Lithiase rénale bilat. + Coliques néphrétiques			Père ayant une lithiase rénale
DAVIS 1950	M	3	12.I.R.	Polydipsie Polyurie	Douleurs osseuses	Lithiase rénale coralliforme 14 crises de col. néphrétiques	++	11 8	
DUNN 1955	F	4	15.I.R.	Hématuries	Ostéoporose. Hypotrophie	Lithiase rénale bilat. Hydronéphrose. 100 calculs en un an		12 7	Père lithiase à 33 ans
EDWARDS 1957	M	35	39.I.R.	Coliques Néphr. émission calculs	N	Lithiase uétérale à 32 ans		16 10	Frère du cas suivant
	M	23	D.C. en trois semaines en I.R.	Vomissements mauvais E.G.	N	Pas de lithiase		16 10	
GODWIN 1958	M	5	10.I.R.	Infection urinaire - Coliques néphrétiques	Hypotroph.	Calculs oxaliques	+		1 frère d.c.d à 6 ans en anurie lith. rénale
LAGRUE	F	2	18. Vivante I.R. modérée	Coliques Néphr. chronique	N	++bilatérale	+	N	mère, gd.-mère frère : L. R.
LEGRAIN 1962	M	30	34.I.R.	Coliques Néphr. troubles E.G.++	N	Calculs enclaves reins G.	+ bil.	13 8	
	M	23	32.I.R.	Coliques néphrD récidivantes		Lithiase rénale bilatérale	+	13 7	frère du précédent

Lepoutre 1925	M	4	?	Coliques néphrétiques		Lithiase rénale bilatérale	+		
Lund 1956	F	17	33. Hyperazotémie	lithiase rénale avec pyonéphrose	N	Lithiase rénale	+	13 7	
	F	35	40.	Lithiase rénale	N	Lithiase rénale			
Mulloy 1957	M	4	D.C. en 3 semaines	Albuminurie convulsions	Hypotroph.		+	8 5	
Neiman 1957	F	3 mois	4 mois. Urémie convulsions	Hypotrophie troubles digestifs	Hypotroph.				
Neustein 1957	M	15 mois	5.I.R.	Coliques néphrétiques	N	Emission de 10 calculs	+	15 10	2 oncles 1 tante L. rénale
News 1953	F	2	5. Vivant sans I.R.	Coliques néphrétiques	N	Emission de calcul oxaliques	+		1 cousin pyélite
Oigard 1957	F	13	14.I.R.	Albuminurie	N				3 frères
	M	17	D. C. en quelques jours azotémie	Insuf. rénale convulsions	N	+	+		frère du précédent
	M	13	14 I. R.	Albuminurie	N				»
	M	17	D. C. en quelques jours azotémie	Insuf. rénale convulsions	N	+	+		»
Ostry 1951	M	21	24.I.R.	Insuf, rénale	N	Lithiase rénale	+		

Royer 1958	M	3 mois	6 mois	Troubles digestifs	Hypotroph.	(—) post-mortem radio n.c. diffuse			cosanguinité fils d'un frère et d'une sœur
Shepard	M	7	Vivant	Hématurie pyurie	N		++	N	oxalurie dans la famille
Simko 1957	?	1	3	Pyurie - Album.	rachitisme ostéoporose	Lithiase rénale bilatérale	+		
Slama 1960	M	18 mois	21. hyper-azotémie	Hématuries azotémie	N	+		16 10	Néant
Slama 1960	M	18 mois	20. Azotémie	Hématuries troubles miction	N	calculs vésicaux émission calculs	— +	12 8	Néant
	M	33	33. insuf. card. anurie						
De Toni	M	naissan.	11.I.R.	cris. col. néphr. D. et G.	N	Lithiase rénale bilatérale		11 5	Néant
Vischer	M	10	11 I. R.	mauvais E. G. troubles crois.	malf. rén. (rein en fer à cheval)	Lithiase rénale bilatérale	+		Néant
				signes urinaires	N		++		
Zollinger	M	3	4	s. de néphrose troubles miction	N			13 9	
	M	35	en 1 mois	Néphrite chron.	N				
	F	57	en quelques jours	Diabète ancien néphr. chronique	N				

L'OXALOSE : ETUDE SYNTHETIQUE

La symptomatologie très polymorphe de l'oxalose rend le diagnostic aléatoire surtout dans les formes atypiques.

De l'ensemble des observations précédentes (cf. tableau) un schéma clinique de la maladie peut être proposé.

— *Le début réel* survient avant cinq ans le plus souvent, entre 5 et 15 ans de façon assez fréquente, exceptionnellement après 30 ans. La prédominance masculine de l'affection est nette (29 hommes, 9 femmes).

— *Signes révélateurs :* Le signe d'alarme est le plus souvent en rapport avec une lithiase urinaire qui provoque des coliques néphrétiques, des lombalgies, parfois une hématurie.

La lithiase urinaire manque parfois; d'autres signes rénaux peuvent la remplacer : tous les degrés d'insuffisance rénale s'observent (albuminurie isolée, azotémie, syndrôme néphrotique, néphrite chronique, hypertension isolée).

Dans certains cas, aucun signe urinaire n'intervient et seule une hypotrophie staturo-pondérale est retrouvée. Les adultes atteints d'une oxalose survenue tardivement n'ont jamais cet aspect chétif. Crosnier, Antoine et Slama rapportent deux cas d'oxalose survenus l'un chez un sportif pratiquant l'athlétisme de compétition, l'autre chez un travailleur manuel très vigoureux.

Legrain souligne également l'excellent développement staturo-pondéral de deux frères âgés de 23 et 30 ans et atteints d'oxalose.

Un cas très original par son mode de début est décrit par CROSNIER, ANTOINE et SLAMA : les premiers symptômes furent des manifestations cardiaques à type de troubles de la conduction intra-ventriculaire et auriculo-ventriculaire. Si les troubles de la conduction intra-ventriculaire sont banaux au cours de l'insuffisance rénale aiguë, les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ne sont pas mentionnés chez de tels malades. On peut donc incriminer dans la pathogénie de ce trouble les cristaux d'oxalate de calcium qui infiltrent le myocarde et le faisceau de HIS et dont l'abondance fut confirmée anatomiquement.

Autres modes de début atypiques : douleurs osseuses, malaise général inexpliqué (fièvre, polydipsie, vomissements), découverte fortuite d'une néphrocalcinose radiovisible (la N.C. bien qu'histologiquement constante n'apparaît pas toujours sur les clichés).

— *Evolution :* Le pronostic de l'oxalose est très mauvais. La mort se produit dans un tableau d'insuffisance rénale urémigène survenant parfois en quelques mois, plus souvent après plusieurs années d'évolution. Cette insuffisance rénale peut mettre plusieurs années à s'installer, mais une fois apparue elle se révèle très évolutive. Ce signe très inhabituel au cours des lithiases oxaliques courantes a une certaine valeur diagnostique.

— *En conclusion,* le diagnostic d'oxalose doit toujours être envisagé devant une lithiase rénale grave récidivante, aboutissant à l'émission de nombreux calculs d'oxalate de calcium, surtout si ces troubles sont apparus tôt dans l'enfance et s'il existe une notion familiale.

La clinique seule ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Quels critères biologiques et anatomo-pathologiques doit-on rechercher ?

Examens biologiques : Une hyperoxalurie stable, permanente et supérieure à 50 mg/24 heures serait un bon signe d'oxalose.

Cet excès d'acide oxalique devient toxique et provoque une néphropathie rapide.

Dans un deuxième temps, le rein lésé excrète plus difficilement l'acide oxalique, ce qui aggrave le trouble initial. Cette augmentation globale du « pool » oxalique entraîne un envahissement des viscères de l'organisme. Cette hypothèse permet de supposer que le dépôt des cristaux oxaliques dans la moelle sternale et dans les viscères accessibles à la ponction se produit à un stade tardif de la maladie lorsque l'insuffisance rénale est sévère.

L'absence de cristaux typiques dans les échantillons médullaires ou viscéraux prélevés ne permet donc pas d'écarter le diagnostic d'oxalose.

La maladie évoluerait alors en deux temps biologiquement très distincts :

— Une phase d'hyperoxalurie élevée et permanente;

— Une phase de « Thesaurismose » oxalique durant laquelle l'hyperoxalurie est réduite.

Ce mécanisme n'est pas admis par tous et les auteurs américains en particulier, distinguent comme deux maladies totalement différentes l'hyperoxalurie familiale primitive et l'oxalose.

L'hyperoxalurie selon eux dépend d'une tubulopathie, l'augmentation urinaire des oxalates provoque la formation de calculs, pyélonéphrite et enfin insuffisance rénale.

L'oxalose, par contre, dépend d'une viciation métabolique de l'acide oxalique qui envahit tout l'organisme.

Ainsi, oxalose et hyperoxalurie auraient entre elles les mêmes rapports que la cystinose affection héréditaire et métabolique et la cystinurie tubulopathie lithogène isolée

Or, plus d'une fois sur dix, la cystinose et la cystinurie coexistent chez un même malade et paraissent devoir être génétiquement réunies. Dans son observation initiale de cystinose, en 1903, Abderhalden s'interroge

déjà sur ce problème à propos d'un enfant de 21 mois, mort d'athrepsie et présentant à l'examen anatomique des dépôts généralisés de cystine.

Son père et son grand-père présentaient une cystinurie sans signes cliniques.

Récemment, P. Royer et A. Prader posent à nouveau ce difficile problème. Dès lors, distinguer oxalose et hyperoxalurie par analogie avec cystinose et cystinurie devient extrêmement douteux.

CONCLUSION

Hyperoxalurie et oxalose représentent pour certains auteurs deux entités génétiquement, symptomatologiquement et évolutivement distinctes.

Aucune preuve ne permet d'entériner cette théorie. Plus vraisemblablement, il s'agirait de deux stades évolutifs d'une même maladie et toutes les formes de passage de l'un à l'autre état peuvent s'observer.

En pratique, le petit nombre d'observations publiées, les lacunes des explorations biologiques ne permettent pas d'adopter une position définitive dans ce problème.

Les trois cas rapportés peuvent-ils être intégrés dans le cadre de l'oxalose ? La faiblesse des examens biologiques n'a pas permis de mettre en évidence un syndrôme hyperoxalurique.

Le contexte clinique et familial, la présence de cristaux d'oxalate dans le parenchyme rénal laissent, par contre, peu de doutes quant à la nature de l'affection.

Quel est le rôle des doses importantes et répétées de vitamine D2 ingérées par nos malades dans les premières années de leur vie ? Sans doute aggravant, mais non déterminant.

Enfin, l'association d'une oxalose et d'une maladie de STARGARD est-elle fortuite ou constitue-t-elle une entité originale ?

Il est actuellement difficile de répondre à l'ensemble de ces interrogations.

Cette étude est basée sur la découverte de trois cas familiaux de néphrocalcinose infantile.

Des lésions ophtalmologiques de dégénérescence maculaire juvénile (Maladie de STARGARD) ont été également retrouvées.

Des ponctions biopsies ont précisé le degré d'atteinte du parenchyme rénal et ont permis une étude électronique des fragments prélevés.

A propos de ces trois observations, nous avons détaillé les diverses et nombreuses étiologies des néphrocalcinoses infantiles.

Nous avons ensuite tenté de préciser le concept actuel de l'oxalose familiale et effectué une revue aussi complète que possible des cas publiés dans la littérature mondiale.

Le Président,

R. SOREL.

VU : *le Doyen*

G. LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer : Toulouse, le 21 avril 1964.

Pour le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

G. LAZORTHES.

BIBLIOGRAPHIE

1. Antoine (B.), Slama (R.), Josso (F.), De Montera (H.), Habib (R.) et Richet (G.). — *Presse Médicale*, 1960, *21*, 803, 806.
2. Aponte (G.) et Fetter (R.). — Familial idiopathic oxalate nephrocalcinosis. *A. M. Clin. Path.* 1954, *24*, 1363-1373.
3. Archer (H. E.), Dormer, Scoven (E. F.) et Watts (R. W.). — Primary hyper-oxaluria. *Lancet*, 1957, *2*, 320-322.
4. Barrett (J. F.). — Absorption and excretion of oxalate. *Lancet*, 243-574, 1942.
5. Buri (J.). — Communication personnelle.
6. Burke (E. C.). — Oxalosis. Modern problems in paediatrico. *Suppl. ad Ann. Pediatrics*, 1955, *15*, 383-393.
7. Chou (L. Y.) et Donohue. — Oxalosis possible « Inborn error of metabolism » with nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Pediatrics*, 1952, *10*, 660-666.
8. Cons (J. P.). — Manifestations anatomocliniques de l'oxalose. *Thèse Paris* 1961, n° 198, 47 pages.
9. Crawhall (J. C.), Scowen (E. F.) et Watts (R. W. E.). — La conversion de glycine en oxalate dans l'hyper oxalurie primaire. *Lancet*, 14 nov. 1959, *2*, n° 7107, 806-809.
10. Crosnier (J.), Antoine (B.) et Slama (R.). — L'oxalose rénale. Maladies de la nutrition, 1961, *2*, 15-28.
11. Daniels (R. A., Michels (R.), Aisen (P.) et Golstein (G.) — Hyperoxalurie familiale. Obs. d'une famille. Revue de la littérature. *AM. J. Méd. Nov.* 1960, *29*, n° 5, 820-831.
12. Davis (J. S.), Klingkerg (W.) et Stowell (R.). — Néphrolithiasis and néphrocalcinosis with calcium oxalate crystals in kidneys and bones. *Petdiatrics* 1950, *36*, 323-334.
13. Dempsey (E. F.). — Urinary oxalate excretions in relation to renal stone formation. *J. Clin. Invest.* 1957, *36*, 882-884.
14. Derot (M.), Legrain, Prunier (Ph.) et Quenu (L.) — Deux cas d'oxalose familiale de l'adulte. *Journal d'urologie et de néphrologie*, 1962, *68*, 589-594.
15. De Toni (G.), Durand (P.) et Rosso (G.J. — L'ossolosi - una nuova molattia del ricambio a caraltera tesaurismatico.
16 De Toni (G.), Durand (P.) et Rosso (G). — L'ossalosi - una 1967, *64*, 546-553.

17. Elder (T.) et Wyngaarden (J. B.) — The biosynthesis and turnover of oxalate in normal and hyperoxaluric subjects. *J. Clin. Invest* 1960, *39*, 1337-1344.

18. Finck (C.) — De l'oxalurie d'origine parasitaire. *Presse Méd. 2*, 62, 1936.

19. Fontan (A.), Verger (B.) et Lagarde (P.). — Deux cas de néphrocalcinose chez l'enfant : le premier cryptogénétique, le second par oxalose. *J. Méd. Bordeaux et Sud-Ouest* 1957, *134*, 1103-1108.

20. Godwin (J. T.), Fowler (F.), Dempsey (E. F.) et Henneman (P. H.). — Primary hyperoxaluria and oxalosis. *New England J. Med.* 1958, *259*, 1099-1103.

21. Gram (H. C.). — Heredity of oxalic urinary calculi. *Acta Med. Scandin.* 1932, *78*, 268-281.

22. Guillaumin (C.). — La diathèse Oxalique. *Ann. Bioch. Méd.* 1942, *3*, 270.

23. Hall (E. G.), Scowen (E.) et Watts (R.). — Manifestations cliniques de l'hyperoxalurie primaire. *Arch. Dis. Child.* 1960, *35*, 108-112.

24. Hosli (Po), Just (M.) et Wetterli, Buchner (H.). — Oxalose Urologia internationalis 1959, *8*, 234-255.

25. Jeghers (H.) and Murphy (R.). — Pratical aspects of oxalate metabolism. *New England J. Med.* 1945, 233.

26. — Johnson (F. B.). — Method for demonstrating calcium oxalate in tissue sections. *J. Histochem and Cytochem.* 1956, 404-408.

27. Katzuni (E.) et Sandbank. — L'oxalose. *Arch. Dis. Child* 1959, *39*, 60-62.

28. Khouri (J.) — Quelques faits relatifs à l'oxémie. *Nutrition* 1933, *2*, 62.

29. Laas (E.). — Oxalatablagerungen und sammelröhrennsphorosen in den Niere Frankfurt ZStch. f. Path. 1941, *55*, 265-268.

30. Lagrue (G.), Fritel (D.), Milliez (P.). — Les Néphrocalcinoses. *Revue du Praticien*, *6*. 21 février 1959, 613-622.

31. Lagrue (G.), Laurat (M. H.), Meyer (Ph.), Sapir (M.) et Milliez (Z. P.). — Oxalose familiale avec acidose hyperchlorémique secondaire. *Semaine Hôp. Paris* 18 *juin* 1959, *2816*, 397-406.

32. Lepoutre (C.). — Calculs multiples des voies urinaires chez un enfant. Infiltration du parenchyme rénal par des dépôts cristallins. *Journal d'Urologie*, 1915, *20*, 424-429.

33. Levin (R.). — L'oxalose. Maryland State. *Med. J. Fév.* 1960, *9*, 77.

34. Lund (T.) et Rieske-Nielsen (E). — Nephrolithiasis and nephrocalcinosis with calcium oxalate in the kidneys and other organs. Report of two cases. *Acta. Path. Microb. Scand.* 1956, *38,* 353-363.

35. Mac Intosh (J.) et Read (M.). — Oxalic acid excretion in oxalate lithiasis. *J. Urologie* 1958, *80,* 272-274.

36. Marchal (J. G.), Neimann (N.), Pierson (M.) et Bene (R.). — La polarographie. Son intérêt pour la caractérisation de l'acide oxalique dans le tissu rénal d'une maladie atteinte d'oxalose. *Sem. Hôp. Paris* 1957, *5,* 285-293.

37. Marshall (V. F.) et Horwith (M.). — Oxalosis. *J. Urologie* 1959, *82,* 278-284.

38. Milliez (P.) et Lagrue (G.). — L'oxalose. Entretiens de Bichat 1960, 319.

39. Mugler (A.). — La diététique de la lithiase oxalique. *Strasbourg Med. Av.* 1961, *12,* n° 4, 314-319.

40. Mulloy (M.). — An Unusual case of calcium oxalate deposits in the kidneys of a young infant. *J. Ped.* 1951, *39,* 251-259.

41. Neiman (N.), Rauber (G.), Pierson (M.) et Gentin (G.). — « Considérations sur l'oxalose infantile ». *Arch. Franç. Péd. 14,* 1, 17, 1957.

42. News (G. H.) et Black (J. A.). — A case of calcium oxalate nephrocalcinosis. *Créat Ormond St-J.,* 1953, *5,* 40-44.

43. Oigaard (H.) et Soderhjelm (M.). — Familial oxalosis. *Acta Soc. Med. Upsal* 1957, *26,* 176-185.
465-468.

44. Ostry (H.). — Nephrocalcinosis. *Canad. Med. Ass. J.* 1951, *65,* 465-468.

45. Royer (P.), Lhirondel (J.), Habib (R.), Lestradet (M.) et Corbin (J.). — Acidose rénale hyperchlorémique du nourrisson due à une oxalose. *Arch. Franç. Péd.* 1958, *15,* 1371-1381.

46. Shepard (T.), Krebs (F.) et Lee (L.). — Studies of familial oxalosis. *Am. J. Dis. Child.* 1958, *96,* 490.

47. Simko (I.). — Oxalosis. *Ann. Peadiat.* 1957, *189,* 1-25.

48. Slama (R.), Josso (F.) et Antoine (B.). — Manifestations myocardiques de l'oxalose. *Arch. Mal. Cœur* 1960, *53,* 917-929.

49. Stauffer (M.). — Oxalose. Rapport d'un cas. *New England J. Med.* 1960, *263,* 8, 386-390.

50. Tisseyre (D.). —L'oxalose. Description d'un nouveau cas et revue analytique des observations antérieures. *Thèse de Paris,* 1959.

51. Vischer (W.). — Calcium Oxalatschrunphniere mit uraemie. *Schweiz Ztschr. f. Path. u. Bolit.* 1947, *10,* 286-301.